

**Untersuchungen zur Frage des
Wirkungsmechanismus von Substanzen,
die vorwiegend die Muskeldurchblutung steigern**

Georg H. Weiss



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555205_0067

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DES WIRKUNGSMECHANISMUS VON
SUBSTANZEN, DIE VORWIEGEND DIE MUSKELDURCHBLUTUNG
STEIGERN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Georg H. Weiss
aus
Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Privatdozent Dr. J. HESS
Mitberichterstatter : Professor Dr. W. SEITZ
Dekan : Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 10. VI. 1958

Meiner Tante Helen und meinem Onkel Abe
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG

LITERATURÜBERSICHT ZUR FRAGE DER WIRKUNG AUF STOFFWECHSEL UND DURCHBLUTUNG VON:

- A. Adrenalin
- B. Dilatol
- C. Noradrenalin
- D. Ronicol
- E. Adenosintriphosphorsäure

METHODE UND EIGENE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

- A. Adrenalin
- B. Dilatol
- C. Noradrenalin
- E. Adenosintriphosphorsäure

DISKUSSION

- A. Adrenalin
- B. Noradrenalin
- C. Dilatol
- D. Ronicol
- E. Adenosintriphosphorsäure

ZUSAMMENFASSUNG

EINLEITUNG

Einige sogenannte Vasodilatoren sollen vorwiegend die Muskelgefäße erweitern, während sie in anderen Gefäßgebieten, speziell in der Haut, keine Wirkung haben sollen oder sogar die Gefäße verengern. Ein Teil dieser Substanzen leitet sich vom Adrenalin ab.

Substanzen, die vorwiegend die Muskeldurchblutung steigern, sind Adrenalin und Dilatol, während Noradrenalin nach einigen Autoren die Muskeldurchblutung gering vermehrt, nach anderen eher gering vermindert. Bei intraarterieller Anwendung steigert Adenosintriphosphorsäure (ATP) das Blutstromvolumen in der Muskulatur des injizierten Gefäßgebietes maximal, während die Allgemeinanwendung dieser Substanz die Muskeldurchblutung nur unwesentlich beeinflusst.

Ziel dieser Arbeit ist es, Einblick in den Wirkungsmechanismus dieser selektiven Gefäßerweiterung zu bekommen. Es wird dabei von der Hypothese ausgegangen, dass Stoffe, die bei allgemeiner Anwendung (peroral, intravenös, intramuskulär, subkutan) vorwiegend eine Steigerung des Blutstromvolumens in der Muskulatur machen, den Stoffwechsel in dieser steigern und auf diese Weise mittelbar das Blutstromvolumen erhöhen könnten.

Adrenalin wird zuerst besprochen, weil sowohl die den Grundumsatz steigernde Wirkung, als auch die vasodilatatorische bekannt sind. Da schon sehr viel über Adrenalin gearbeitet wurde, soll es als Massstab für die Beurteilung der anderen in Frage kommenden Substanzen dienen. Als nächstes wird Dilatol besprochen, ein Derivat des Adrenalins, welches therapeutisch bei obliterierenden Gefäßerkrankungen verwandt wird; dann Noradrenalin, das sich vom Adrenalin nur durch Fehlen einer CH_3 Gruppe unterscheidet; weiterhin Ronicol, eine Substanz, die Vasodilatation nur an den Hautgefäßen hervorruft. Das Hauptinteresse liegt dabei auf dem Vergleich mit den vorwiegend die Muskelgefäße erweiternden Substanzen. Als Letztes wird Adenosintriphosphorsäure diskutiert, deren muskelgefäßerweiternde Wirkung bei intraarterieller Anwendung sich in der

Therapie obliterierender Gefässerkrankungen besonders bewährt hat. Da die dilatierende Wirkung der ATP bei intraarterieller Injektion maximal ist, ist dieser Stoff von ganz besonderem Interesse.

LITERATURÜBERSICHT

Die vasodilatatorische Wirkung des Adrenalins ist bekannt. ALLEN und Mitarbeiter beobachteten bei intravenöser Infusion von 10^{-6} -Adrenalin/min einen Anstieg der Durchblutung des Unterarmes um das fünffache für zwei Minuten, augenscheinlich infolge Dilatation der Muskelgefäße (BEST und TAYLOR).

Sowohl die Kurven von WHELAN, wie die von HENSEL zeigen, dass Adrenalin nach einer flüchtigen initialen Steigerung des Blutvolumens zu einem allmählichen Anstieg der Muskeldurchblutung auf etwa 200% des Ruhewertes führt. Diese Durchblutungszunahme hält für die Dauer einer intravenösen Infusion von 10^{-6} Adrenalin/min an. Sofort mit Beendigung der Infusion strebt der Blutstrom wieder langsam dem Ruhewert zu (Abb. I) BARCROFT und SWANN.

Ebenso kennt man die Erhöhung des Grundumsatzes durch Adrenalin. Ein Anwachsen des Grundumsatzes des Gesamtorganismus durch Gaben von Adrenalin kann nach F. R. GRIFFITH als gesichert angesehen werden. Der Mechanismus ist jedoch noch nicht bekannt. Er könnte zum Beispiel über die Zellatmung gehen. In der Literatur findet man nach GRIFFITH tatsächlich eine Reihe Arbeiten, die einen Anstieg der Zell- und Gewebsatmung nachgewiesen zu haben glauben, daneben gibt es aber auch Autoren, die keine Wirkung auf die Zell- und Gewebsatmung gesehen haben und sogar solche, die eine Senkung des Grundumsatzes der Zelle durch Adrenalin gesehen haben wollen.

Eine andere Theorie erklärt die Steigerung des Grundumsatzes durch Adrenalin mit einer Erhöhung des Kohlenhydratverbrauches im Körper. GRIFFITH weist wieder Arbeiten vor, die zeigen, dass Adrenalin den Kohlenhydratumsatz steigern, solche die keinen Effekt fanden und Arbeiten,

die nachweisen, dass Adrenalin den Kohlenhydratumsatz herabsetzt. Er kommt zu dem Ergebnis, dass ein Teil der Steigerung des Gesamtgrundumsatzes auf den glykolytischen Effekt des Adrenalins zurückzuführen sei und die spezifisch dynamische Wirkung der entstehenden Glukose. Auch ist ein Anwachsen der Milchsäurebildung nach Adrenalingaben besonders am Skelettmuskel sicher nachgewiesen worden, und der Aufwand an oxydativer Energie für die Rückbildung in Glykogen ist unzweifelhaft ein Faktor im Wechsel des Kalorienverbrauchs.

Die Wirkung des Adrenalins auf die Herzstätigkeit beeinflusst den Grundumsatz wahrscheinlich nicht in sehr hohem Masse. Dagegen soll Adrenalin den Grundumsatz zum Teil dadurch erhöhen, dass es eine Vasokonstriktion der Hautgefäße verursacht, die durch Senkung des Wärmeverlustes zu einer Erhöhung der Körpertemperatur und einer daraus folgenden Steigerung des Stoffwechsels führt.

Es wäre auch möglich, dass Adrenalin die Blutversorgung gewisser Organe verbessert und so zu besserer Sauerstoffversorgung dieser Organe führt und auf diese Weise den respiratorischen Umsatz erhöht.

GRIFFITH'S Auswertung vieler Arbeiten bestätigt ein Anwachsen der Spannung im Skelettmuskel, die auf Adrenalin zurückzuführen ist. Die Adrenalinwirkung hat ähnliche Folgen, wie normale Kontraktion, wenn man das Anwachsen der Muskelspannung, die Steigerung der Milchsäurebildung und den Wechsel der Blutversorgung in Betracht zieht. Die Steigerung des Blutstromvolumens im Muskel nach einer intravenösen Injektion von Adrenalin ist ähnlich der bei Muskelkontraktion. Es wäre denkbar, dass die Stoffwechselwirkung des Adrenalins über eine Änderung des Muskeltonus vor sich geht und tatsächlich konnte in Versuchen an Ratten nachgewiesen werden, dass die Injektion von Adrenalin zu einer deutlichen Zunahme der aktiven Form der Phosphorylase im Muskel führt, während im ruhenden Muskel diese vorwiegend in ihrer inaktiven Form (Phosphorylase B) vorliegt. Das Ansteigen der aktiven Form Phosphorylase (Phosphorylase A) im Muskel ist schon eine Minute nach der intravenösen Injektion zu beobachten und verschwindet mit dem Abbau des Adrenalins wieder. Dasselbe findet man bei Kontraktion des Muskels. Je stärker der Muskel sich kontrahiert, umso mehr Phosphorylase A wird produziert und umso schneller wird Glykogen abgebaut. Drei Minuten nach der Kontrak-

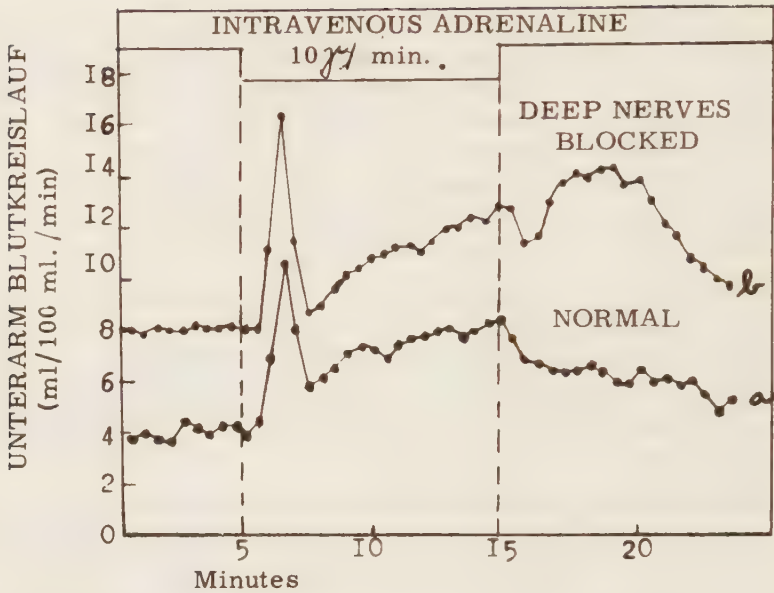


Abb. I. Einfluss einer intravenösen Infusion (15 min) von $10 \mu\text{g}/\text{min}$ Adrenalin.

Bei unvorbehandelten gesunden Versuchspersonen (Kurve a) kommt es nach einer flüchtigen erheblichen Blutstromvolumensteigerung zu einem langsamen mässigen Anstieg des Blutstroms, der unmittelbar nach Beendigung der Infusion ziemlich rasch zum Ausgangswert zurückkehrt. Nach Sympathicusblockade verläuft die Kurve (Kurve b) bis zum Ende der Adrenalininfusion grundsätzlich ähnlich, steigt dann aber in den nächsten 5 Minuten noch weiter an, um dann erst wieder zum Ruhewert abzusinken.

(Aus H. Barcroft und H. J. S. Swan: Sympathetic Control of Human Blood Vessels, London 1953).

tion ist das Verhältnis der aktiven zur inaktiven Form der Phosphorylase wieder wie vorher. Es konnte gezeigt werden, dass Adrenalin die Erholung des ermüdeten Muskels beschleunigt oder das Einsetzen der Ermüdung verhindert, was ebenfalls auf eine Aktivierung der Phosphorylase zurückgeführt wird. (Abb. II).

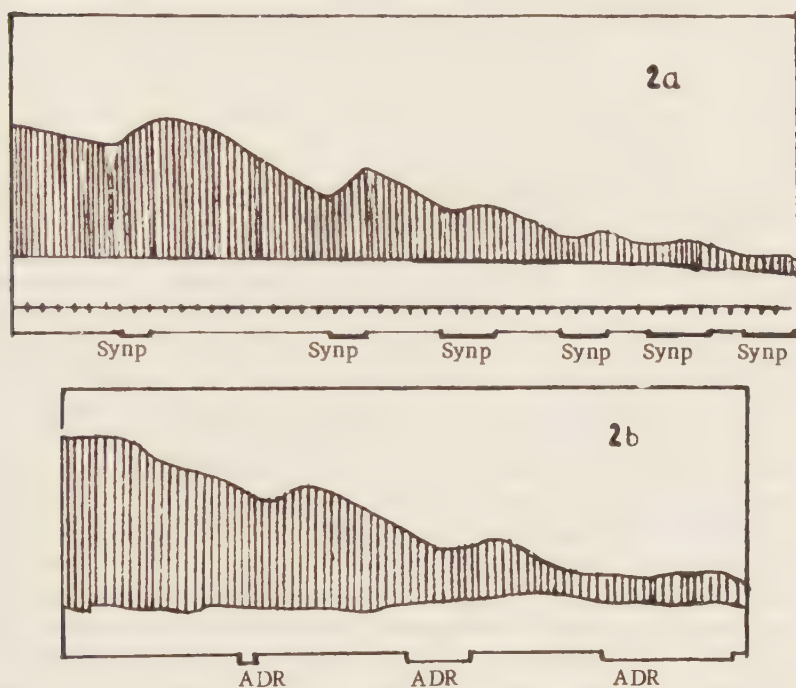
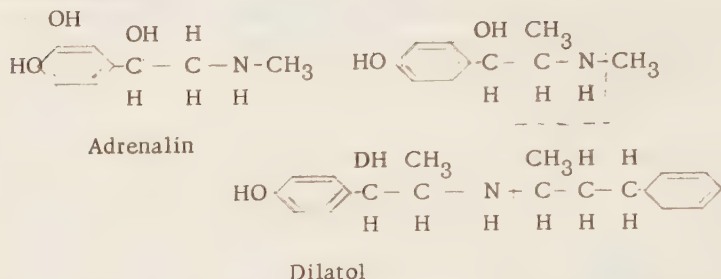


Abb. II Die Wirkung sympathischer Reizung (2a) und die Wirkung von Adrenalin (2b) auf die Ermüdung des Skelettmuskels, während motorischer Erregung durch den zugehörigen Nerven. (aus Cor-kill und Tiegs).

DILATOL ist ein Derivat des Adrenalin, wie man aus der Formel erkennen kann:



Dilatol bewirkt im ruhenden Muskel einen Anstieg des Blutumlaufes um 200% (HENSEL, RUEF, GOLENHOFEN). Nach WIEMERS ist seine Wirkung auf den Grundumsatz die gleiche, wie die des Adrenalin. Wie Adrenalin hat auch DILATOL eine stark glykogenolytische Wirkung. Seine Wirkung auf das Herz ist ebenfalls ähnlich insofern, als es einen Anstieg des Minutenvolumens und eine Erweiterung der Koronararterien bewirkt. Der arterielle Mitteldruck ändert sich kaum. Dies und der Zuwachs des Minutenvolumens soll der Muskelzelle eine verbesserte Blutzufuhr sichern.

Die Arbeit von HENSEL und Mitarbeitern zeigt, dass Dilatol eine Vasodilatation der Muskelgefäße hervorruft. "Bei Steigerung des Ruheblutstroms durch Dilatol im Durchschnitt um 200% war die reaktive Hyperämie gleich gross wie vorher, die Dauer aber erheblich verlängert. Die planimetrische Auswertung ergab eine Zunahme der Dauer um 350%. "Der langsame Rückgang der reaktiven Hyperämie kann am ehesten mit einem erhöhten Muskelstoffwechsel und damit gesteigertem Blutbedarf in der Muskulatur unter Dilatol erklärt werden. Wenn nämlich die Durchblutung gesteigert wäre, ohne dass ein entsprechender Bedarf vorhanden ist, dann müsste die reaktive Hyperämie rascher zurückgehen als vorher." (HESS).

NORADRENALIN : Die Wirkung des Noradrenalin auf die Muskelgefäße ist sehr umstritten. GOTTSTEIN, HILLE und OBERDORF wiesen eine Vasodilatation dieser Gefäße nach, die aber nicht so deutlich war wie nach Gaben der gleichen Menge Adrenalin. Optimale Bedingungen seien nötig, um Vasodilatation in der Muskulatur mit Noradrenalin zu erreichen. Sie sei geringer als bei Adrenalin, klingt rascher ab und geht über in eine

Verminderung des Blutstromvolumens.

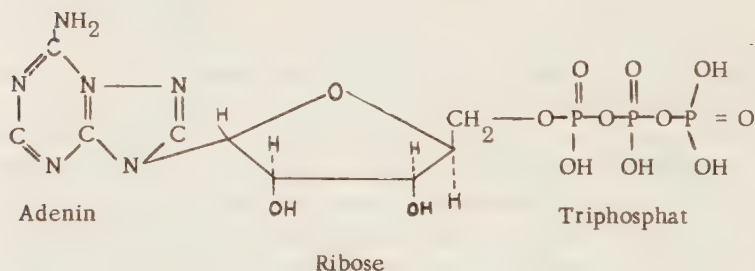
BARCROFT zeigte, dass intravenöse Gaben von Noradrenalin oft einen anhaltenden Zuwachs des Blutumlaufes im Unterarm bewirken. Er folgerete, dass es zwei verschiedene Wirkungen bei intravenöser Applikation gebe: Erstens eine direkte Wirkung, welche zur Konstriktion der Gefäße führt und zweitens eine indirekte Wirkung, die zur Dilatation der Muskelgefäße führt. Letzterer werde durch den Sympathikus vermittelt. Der Gesamteffekt des Noradrenalins sei durch die Resultate dieser beiden gegensätzlichen Wirkungen gegeben. Nach BARCROFT könnte der Mechanismus der Noradrenalinwirkung direkt im Vasomotorenzentrum zu suchen sein, oder die Folge der Wirkung des Blutdruckanstieges auf die Druckrezeptoren sein. Er beobachtete auch eine Vasokonstriktion der Hautgefäße nach intravenösen Gaben von Noradrenalin. HENSEL dagegen fand mit der Kalorimetersonde eine Verminderung der Muskeldurchblutung unter Noradrenalinwirkung. CREDNER, KRÜGER und NEUGEBAUER zeigten, dass der hyperglykämische Effekt des Noradrenalins zwanzigmal geringer als der des Adrenalins ist. Bei gleichen Dosen der beiden Substanzen beobachteten sie, dass Noradrenalin keinen Effekt hatte, während Adrenalin in Leber und Muskulatur einen Abbau des Glykogens bewirkte. Grosse Dosen Noradrenalin wurden benötigt, um Glykogenolyse in der Leber zu erzeugen, während in der Muskulatur überhaupt keine Glykogenolyse beobachtet werden konnte. Auch der Milchsäureanstieg im Blut fehlte nach Noradrenalin. Es wurde deshalb der Vermutung Ausdruck gegeben, dass diese Verschiedenheit in der Wirkung auf die Milchsäurekonzentration im Blut auch der Grund sei für das verschiedene Verhalten der beiden Substanzen an den Blutgefässen. BLOOM und RUSSEL fanden, dass Noradrenalin ebenfalls weniger aktiv als Adrenalin bei Erzeugung einer Hyperglykämie war. Sie zeigten, dass Adrenalin schon in Dosen wirksam war, die bei Noradrenalin noch keine Wirkung beobachten liessen. Desgleichen konnten sie feststellen, dass Adrenalin eine maximale Lactacidämie bewirkt, während die gleiche Dosis Noradrenalin keinen Effekt auf die Milchsäurekonzentration des Blutes hatte.

Ronicol: Die wirksame Substanz des Ronicols ist die Nikotinsäure (Fromherz), die vor allem die Hautgefäße der oberen Körperhälfte erweitert. Der sichtbare Effekt der Medikation von Ronicol ist Rötung des Kopfes und der Arme und ein damit verbundenes Hitzegefühl.

Untersuchungen von HESS haben ergeben, dass es bei allgemeiner Anwendung das Blutstromvolumen in der Wade, also in vorwiegend muskulärem Gewebe bei Patienten mit obliterierender Gefässerkrankung deutlich vermindert, was damit erklärt wird, dass dieser Stoff nur die Hautgefäße, speziell der oberen Körperhälfte erweitert, und die Steigerung der Durchblutung dort auf Kosten der Durchblutung der unteren Extremität geht. Da auch bei intraarterieller Anwendung Ronicol so gut wie keinen Effekt auf die Muskeldurchblutung hat (HESS), kann diese Substanz als ein reiner Hautgefässerweiterer angesehen werden.

Adenosintriphosphorsäure:

Die Injektion von Adenosintriphosphorsäure in die Arteria femoralis verursacht eine Hyperämie in einem Ausmass, wie sie nur durch Muskeltätigkeit oder nach temporärer Anoxie zu erzeugen und als maximale anzusehen ist (Abb. 3). Bei intravenöser Injektion ist nur mit der Muskelsonde nach HENSEL beim Gesunden ein flüchtiger Anstieg des Blutstromvolumens nachzuweisen. Die Strukturformel der Adenosintriphosphorsäure ist folgende:



Bei der intraarteriellen Injektion von Adenosintriphosphorsäure wird diese in der unteren Extremität verbraucht und kommt anscheinend nicht mehr in nennenswerten Mengen mit dem venösen Rückstrom in den allgemeinen Kreislauf. Das konnte daraus geschlossen werden, dass bei Dauerinfusionen von Adenosintriphosphorsäure in eine Extremitätenarterie keinerlei Allgemeinwirkungen beobachtet werden. Der Effekt der Adenosin-

triphosphorsäure ist anscheinend begrenzt auf die Gefäßgebiete, die von dem injizierten Gefäß aus direkt erreicht werden.

Der Mechanismus dieser Wirkung der Adenosintriphosphorsäure und anderer Adenosinderivate auf die Gefäße ist nicht bekannt.

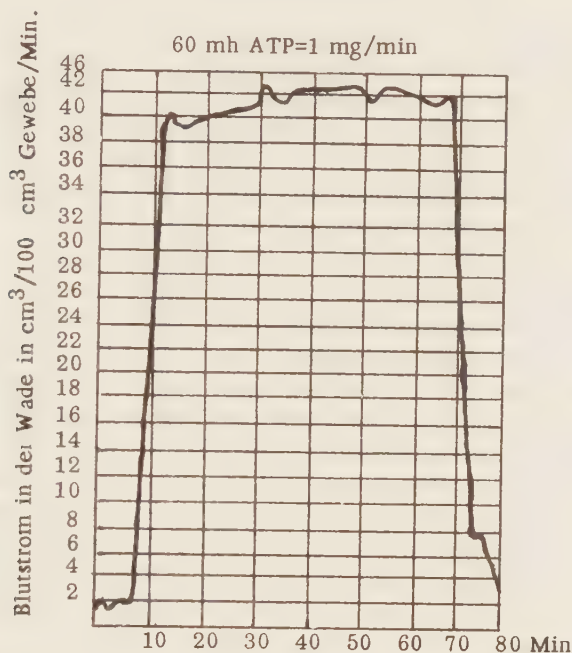


Abb. 3 Blutstromvolumen in der Wade während einer 60 min dauernden intraarteriellen Infusion von 1 mg ATP/min.

Modifiziert von H. Hess,
Medizinische Klinik 51,
1031 (1956).

Eigene Untersuchungen

Die Untersuchungen sollen klären ob und in welchem Ausmass die genannten gefässerweiternden Substanzen den Grundumsatz verändern. Zu diesem Zweck bestimmten wir bei gefässkranken und gesunden Probanden nach entsprechender Vorbereitung den Grundumsatz nach der Methode von KNIPPING und zwar wurde der Grundumsatz jeweils vor der Injektion der genannten Substanzen und während bzw. nach der Injektion der genannten Substanzen gemessen. Um störende Effekte durch den Einstich der Injektionskanüle in den vergleichenden Bestimmungen auszuschalten wurde die Injektionskanüle 10 Minuten vor Beginn der ersten Messung gelegt und bis zur Injektion des zu prüfenden Medikamentes physiologische Kochsalzlösung infundiert.

Unsere Ergebnisse:

1. Adrenalin: Fünf Patienten, die für die Messung des Grundumsatzes vorbereitet waren, d.h. nüchtern waren und eine Stunde geruht hatten, erhielten eine Kochsalzinfusion in die Kubitalvene. Zehn Minuten nach Beginn derselben wurde der Grundumsatz erstmals gemessen. Zehn Minuten nach Beendigung der ersten Messung wurde mit der Infusion von Adrenalin $8-10 \mu\text{g}/\text{min}$ intravenös begonnen. Drei Minuten nach Beginn dieser Infusion wurde der Grundumsatz bestimmt. Für die ganze Dauer der Grundumsatzbestimmung wurde die genannte Menge Adrenalin infundiert. Alle fünf Patienten zeigten eine Grundumsatzsteigerung, die im Durchschnitt 18% betrug (Tabelle 1). Ein Anwachsen des systolischen Blutdruckes und der Pulszahl bewies in allen Fällen die Wirksamkeit der Dosis.
2. Noradrenalin: Nach den selben Vorbereitungen wie sie bei den Adrenalinpatienten beschrieben ist erhielten zehn Patienten wiederum nach Bestimmung des Ruhegrundumsatzes eine Infusion von $8 \mu\text{g}/\text{min}$ Noradrenalin intravenös. In neun von zehn Fällen zeigte sich eine Erhöhung des Grundumsatzes mit einem durchschnittlichen Wert von 7% (Tabelle 2).
3. Dilatol: Wiederum nach derselben Vorbereitung und Grundumsatzbestimmung erhielten elf Patienten 5 mg Dilatol innerhalb von zwei bis drei Minuten intravenös injiziert. Drei Minuten nach Beendigung der Injektion wurde mit den Messungen begonnen. Nach den Arbeiten von

Tabelle 1: Der Einfluss von 8 - 10 μ /Minute Adrenalin auf den Grundumsatz

Patient	Während einer intravenösen Infusion von Kochsalzlösung			Während einer intravenösen Infusion von Adrenalin			Differenz	
	Puls	Blutdruck	Grundumsatz	Puls	Blutdruck	Grundumsatz	Puls	Grundumsatz
1.	68	130/90	127%	88	155/80	137%	+20	+10%
2.	92	150/90	144%	118	160/80	157%	+26	+13%
3.	68	135/60	119%	92	150/65	144%	+24	+25%
4.	52	110/60	111%	72	140/50	132%	+20	+21%
5.	76	130/70	113%	80	150/70	134%	+ 4	+21%
Durchschnitt:	71	130/75	122,8%	90	150/70	140,8%	+19	+18%

Die Patienten 1 - 3 bekamen 10 μ Adrenalin pro Minute, die Patienten 4 und 5 bekamen 8 μ Adrenalin pro Minute

Tabelle 2: Der Einfluss von 8 γ Noradrenalin pro Minute auf den Grundumsatz

Während einer intravenösen Infusion von Kochsalzlösung			Während einer intravenösen Infusion von 8 γ Noradrenalin pro Minute		Differenz	
Patient	Puls	Grundumsatz	Puls	Grundumsatz	Puls	Grundumsatz
1.	76	119%	60	130%	-16	+11%
2.	84	126%	88	136%	+ 4	+10%
3.	68	115%	60	125%	- 8	+10%
4.	76	124%	76	126%	0	+ 2%
5.	76	139%	72	146%	- 4	+ 7%
6.	64	122%	72	114%	+ 8	- 8%
7.	76	108%	76	118%	0	+10%
8.	64	109%	56	113%	- 8	+ 4%
9.	60	100%	52	107%	- 8	+ 7%
10.	76	114%	68	130%	- 8	+16%
Durchschnitt:	72	117, 6%	68	124, 5%	- 4	+ 6, 9%

von WIEMERS ist in dieser Zeit bereits eine volle Adrenalinwirkung zu erwarten, die etwa zwanzig Minuten anhält. Die in jedem Fall eintretende Grundumsatzsteigerung hatte einen Wert von durchschnittlich 13%. Wiederum zeigte ein Anwachsen des Blutdrucks und der Pulszahl, dass die Patienten wirksame Dosen der Substanz bekommen haben (Tabelle 3).

4. Ronicol: Wiederum mit derselben Vorbereitung und nach Messung des Ruhegrundumsatzes bekamen fünf Patienten je 100mg Ronicol innerhalb von 2-3 Minuten intravenös injiziert. Die fünf Minuten später durchgeführte Grundumsatzbestimmung zeigte im Durchschnitt eine Verminderung um 4% gegenüber den Werten vor der Injektion.

Unter sonst gleichen Bedingungen wurde bei zwei weiteren Patienten Ronicol in die Femoralarterie injiziert. Auch hier wurde ein Abfall der Grundumsatzwerte festgestellt, der im Durchschnitt minus 9,5% betrug. Der systolische Blutdruck und der Puls wurden bei diesen Experimenten nicht beeinflusst (Tabelle 4).

5. Adenosintriphosphorsäure wurde nach der gleichen Vorbereitung und Voruntersuchung des Grundumsatzes wie bei den übrigen Versuchsreihen neun Versuchspersonen in einer Menge von 1mg pro Minute in eine der Femoralarterien infundiert und einem Patienten in einer Dosis von 2mg/min ebenfalls intrafemoral infundiert. Drei Probanden bekamen 1mg ATP/min intravenös infundiert. Im Durchschnitt dieser dreizehn Untersuchungen erfuhr der Grundumsatz eine Verringerung von -1,67%, gegenüber dem Vorwert, wobei die grösste Veränderung nach oben +6% und die grösste Veränderung nach unten -6% ausmachten. Irgend-einen Einfluss dieser Infusionen auf den Blutdruck und Pulsfrequenz konnten wir bei keiner der Untersuchungen feststellen (Tabelle 5).

Tabelle 3: Der Einfluss von 5 mg Dilatol intravenös auf den Grundumsatz

Patient	Vor der Injektion			Nach der Injektion			Differenz	
	Puls	Blutdruck	Grundumsatz	Puls	Blutdruck	Grundumsatz	Puls	Grundumsatz
1.	84	120/80	108%	96	130/65	129%	+12	+21%
2.	72	110/70	118%	100	140/75	150%	+28	+32%
3.	68	120/85	120%	84	125/80	134%	+16	+14%
4.	70	120/75	126%	85	130/75	140%	+15	+14%
5.	80	150/85	117%	96	125/85	122%	+16	+5%
6.	72	100/60	115%	88	165/85	117%	+16	+2%
7.	68	90/75	80%	88	100/85	88%	+20	+8%
8.	76	120/75	108%	80	130/85	121%	+4	+13%
9.	72	120/65	123%	76	120/65	148%	+4	+25%
10.	52	145/85	92%	60	130/80	93%	+8	+1%
11.	56	140/75	118%	60	135/100	124%	+4	+6%
Durchschnitt:	70	120/75	111%	85	130/80	124%	+15	+13%

Tabelle 4a: Der Einfluss von 100 mg Ronicol Intravenös auf den Grundumsatz

Vor der Injektion				Nach der Injektion			Differenz	
Patient	Puls	Blutdruck	Grund-umsatz	Puls	Blutdruck	Grund-umsatz	Puls	Grund-umsatz
1.	116	135/85	126%	112	115/80	103%	- 4	- 23%
2.	70	120/100	97%	75	120/90	94%	+ 5	- 3%
3.	70	125/90	115%	90	130/75	109%	+20	- 6%
4.	70	125/80	107%	70	115/80	113%	0	+ 6%
5.	70	125/90	108%	90	115/100	114%	+20	+ 6%
Durchschnitt:	81	125/90	111%	85	120/85	107%	+ 4	- 4%

Tabelle 4b: Der Einfluss von intraarterieller Infusion von Ronicol auf den Grundumsatz

Vor der Infusion				Während einer intra- arteriellen Infusion			Differenz	
Patient	Puls	Blutdruck	Grund- umsatz	Puls	Blutdruck	Grund- umsatz	Puls	Grund- umsatz
1.	76	130/85	127%	60	130/95	114%	-16	-13%
2.	76	125/80	111%	65	125/85	105%	-11	-6%
Durch- schnitt:	76	127/83	119%	63	127/90	109,5%	-13	-9,5%

Tabelle 5a: Grundumsatz vor und während einer über die ganze Dauer der Bestimmung gehenden intraarteriellen Infusion von Adenosintriphosphorsäure in einer Dosis von 1 mg/min.

Patient	Vor der Infusion			Während der Infusion			Differenz	
	Puls	Blutdruck	Grundumsatz	Puls	Blutdruck	Grundumsatz	Puls	Grundumsatz
1.	68	120/75	131%	64	110/65	129%	- 4	- 2%
2.	85	140/85	119%	80	150/100	118%	- 5	- 1%
3.	75	140/80	105%	74	140/85	104%	- 1	- 1%
4.	76	130/80	121%	76	130/85	127%	0	+ 6%
5.	64	120/75	110%	76	125/80	111%	+12	+ 1%
6.	68	165/80	133%	70	170/95	127%	+ 2	- 6%
7.	76	130/75	124%	80	135/80	119%	+ 4	- 5%
8.	68	140/75	113%	64	135/75	112%	- 4	- 1%
9.	80	165/90	103%	84	165/100	105%	+ 4	+ 2%
10.	68	150/90	101%	68	160/90	98%	0	- 3%
Durchschnitt:	75	140/80	116%	74	140/85	115%	- 1	- 1%

Tabelle 5b: Grundumsatz vor und während einer über die ganze Dauer der Bestimmung gehenden intravenösen Dauerinfusion von 1, 2 mg Adenosintriphosphorsäure pro Minute

Patient	Vor der Infusion	Während der Infusion		Differenz	
	Grund- umsatz	Grund- umsatz	Puls	Grund- umsatz	
1.	111%	111%		0	
2.	137%	138%		+ 1%	
3.	111%	105%		- 6%	
Durchschnitt:	119, 67%	118%		- 1, 67%	

DISKUSSION

Adrenalin bewirkte in unseren Untersuchungen einen Anstieg des Grundumsatzes um durchschnittlich 18%. Damit hat Adrenalin von allen von uns untersuchten Substanzen den Grundumsatz am meisten erhöht. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur, die für Adrenalin von allen erwähnten Substanzen die grösste Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel, auf die Vasodilatation der Muskelgefässe und auf den Muskeltonus annimmt.

Bei der Parallelität von Zunahme des Sauerstoffbedarfs und Erhöhung des Blutstromvolumens in der Muskulatur ist es naheliegend, dass gerade die Muskulatur unter Adrenalin einen gesteigerten Stoffwechsel hat. Wobei natürlich nicht auszuschliessen ist, dass die Stoffwechselsteigerung auch noch in anderen Organen, z.B. Leber wirksam wird.

Der Anstieg des Grundumsatzes nach Noradrenalin war mit einem Durchschnittswert von 7% wesentlich geringer als der Anstieg nach Adrenalin und Dilatol. Dies war zu erwarten, da der Kohlenhydratstoffwechsel durch Noradrenalin wesentlich weniger beeinflusst wird als durch Adrenalin. Dem geringen Stoffwechselanstieg stehen uneinheitliche Angaben über den Einfluss von Noradrenalin auf die Muskeldurchblutung gegenüber.

Der Anstieg des Grundumsatzes nach Gabe von Dilatol um 13% ist verständlich, da diese Substanz als Abkömmling des Adrenalins sich in ihrer Wirkung ähnlich verhält. Auch für Dilatol wurde bei gesunden Versuchspersonen bei intravenöser Verabreichung eine Steigerung der Muskeldurchblutung festgestellt, die nach den Untersuchungen von HENSEL und Mitarbeitern durchschnittlich 200% ausmachten. Gerade die Feststellung von HENSEL, der einen langsameren Rückgang der reaktiven Hyperämie unter Dilatolwirkung gesehen hat als vor der Gabe dieses Medikamentes ist ein gutes Argument dafür, dass Dilatol und analog wohl auch Adrenalin den Bedarf der Muskulatur an Sauerstoff steigern und damit zu einer gesteigerten Durchblutung derselben führen. Da weiterhin der Ablauf der Durchblutungskurven der Muskulatur unter Adrenalin und bei der Arbeit prinzipiell gleich ist und sich nur dadurch unterscheidet, dass die Hyperämie bei Arbeit eine wesentlich stärkere ist, als die unter Adrenalin haben wir ein weiteres Argument dafür, dass die Adrenalin- bzw. Dilatolwirkung auf die Durchblutung der Muskulatur auf dem Weg über einen

gesteigerten Sauerstoffbedarf zustandekommt. Dass die Hyperämie unter diesen Medikamenten nicht das Ausmass der Hyperämie bei Arbeit erreicht, ist verständlich, da die Stoffwechselsteigerung in der Muskulatur unter der Medikamentenwirkung relativ viel geringer ist, als unter Arbeit.

Ronicol hat keine messbare Wirkung auf die Muskeldurchblutung, erweitert aber ganz wesentlich die Hautgefässe in der oberen Körperhälfte. Es führte in unseren Untersuchungen zu keiner Erhöhung des Grundumsatzes. Sondern ganz im Gegenteil zu einer messbaren Verminderung. Wir haben für diese Verminderung keine sichere Erklärung. Wenn in der Literatur für eine Erhöhung des Grundumsatzes unter Adrenalinwirkung unter anderem auch an eine Wärmestauung infolge Kontraktion der Hautgefässe gedacht wird, dann konnte man umgekehrt auch an eine Verminderung der Stoffwechselaktivität infolge von Wärmeverlust über die Haut in diesen Fällen denken. Allerdings dürfte dann dieser Wärmeverlust wenigstens im Zeitraum der Messung vom Organismus nicht wieder kompensiert werden, weil dies sich ja sonst an einer Erhöhung des Sauerstoffbedarfs kundtun müsste.

Adenosintriphosphorsäure hat weder bei intraarterieller noch bei intravenöser Anwendung in Dosen, die bei intraarterieller Anwendung bereits eine maximale Steigerung des Blutstromvolumens über die ganze Dauer der Infusion bewirken eine wesentliche Veränderung des Grundumsatzes verursacht. Daraus kann mit Sicherheit geschlossen werden, dass die Gefässwirkung der Adenosintriphosphorsäure nicht über eine Steigerung des Sauerstoffbedarfs in der Muskulatur geht.

Bei der Beantwortung der Frage, ob Adenosintriphosphorsäure direkt an den Gefässen wirksam wird oder über eine gesteigerte Aktivität der Muskelzellen auch ohne erhöhten O_2 -Bedarf zu einer Gefässerweiterung führt ist folgendes zu bedenken: es ist bekannt, dass ATP Muskelkontraktion auszulösen vermag. Nach einer Vorstellung von MORALES geht dabei die Energieübertragung von ATP auf Myosin ohne Spaltung der ATP vor sich. Diese Theorie wird durch Abb. 4 veranschaulicht. Sie betrachtet Myosin im Extensionszustand als positiv geladenen Elektrolyten. Die gleichen Ladungen stossen sich gegenseitig ab und halten den Muskel gedehnt. ATP ist negativ geladen und wird an die Myosinfaser absorbiert, was zur Kontraktion führt, ohne dass ATP gespalten wird. Auch andere Ionen, wie etwa J^- und SCN^- können ebenso eine Kontraktion erzeugen, wenn sie an die Faser adsorbiert werden. ADP und AMP sollen dagegen nach die-

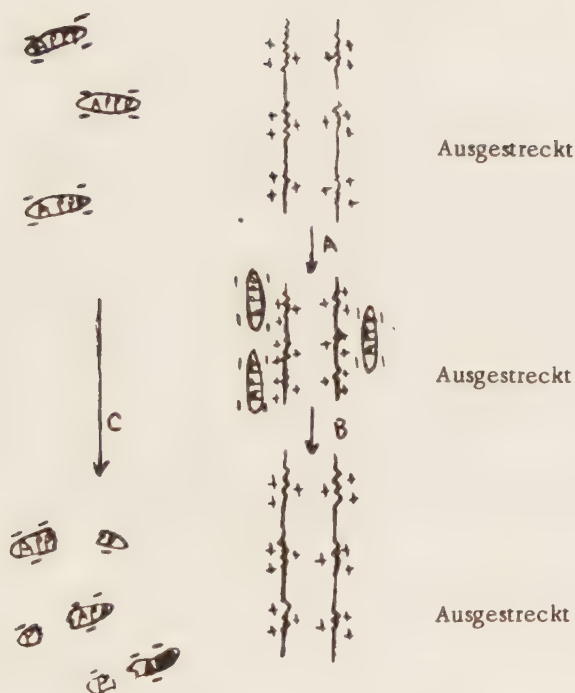


Abb. 4 Rein schematische Betrachtung darüber, wie die chemomechanische Koppelung vor sich gehen könnte, bei Adsorption anionischen ATP's an positiv geladenes (durch Mg^{++}) Myosin.

ser Vorstellung nicht als energieübertragende Substanzen in Frage kommen. Wenn die Erhöhung des Muskeltonus durch ATP, auch ohne das mehr Sauerstoff verbraucht wird, Ursache für die Steigerung des Blutstromvolumens in der Muskulatur bei intraarterieller Injektion des betreffenden Gefäßgebietes sein sollte, dann müssten auch ADP und AMP in gleicher Weise die Kontraktion des Muskels erhöhen, weil wie von HESS und anderen nachgewiesen wurde auch diese Adenylverbindungen eine wesentliche Steigerung des Blutstromvolumens in der Muskulatur verursachen. Da ADP und AMP aber nach der Theorie von MORALES nicht in der Weise wie ATP als energieübertragende Substanzen fungieren, ist es unwahrscheinlich, dass die Durchblutungssteigerung unter der Wirkung von Adenylverbindungen über eine Kontraktion der Muskelzellen bewirkt wird. Weiter ist zu bedenken, dass diese Kontraktion bei weitem nicht das Ausmass der Kontraktion bei Arbeit ausmacht, weil sie sonst sicht- und fühlbar sein müsste, was nicht der Fall ist. Wenn sie aber nicht das Ausmass der Kontraktion bei der Arbeit ausmacht, dann ist nicht verständlich, warum durch die intraarterielle Injektion von Adenylverbindungen eine maximale Durchblutungssteigerung in der Muskulatur, auf ähnlichem Weg wie bei angestrengter Arbeit erzielt wird. Deshalb ist zu schliessen, dass die Gefässerweiterung unter der Wirkung von Adenylverbindungen im wesentlichen eine direkte Gefässwirkung darstellt.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird der Frage nachgegangen, ob Substanzen, die bei allgemeiner Anwendung vorwiegend die Muskeldurchblutung steigern, gleichzeitig auch einen Einfluss auf den Gesamtstoffwechsel haben. Weiter wurde eine Substanz, die ausschliesslich die Hautgefässe erweitert, nämlich Ronicol in diese Stoffwechseluntersuchungen aufgenommen und Adenosintriphosphorsäure, die bei intraarterieller Anwendung zu einer maximalen Steigerung des Blutstromvolumens in der Muskulatur führt. Es zeigte sich, dass Adrenalin und Dilatol, Substanzen, die bei intravenöser Anwendung zu einer mässigen Steigerung der Durchblutung der Muskulatur Gefässgesunder führen, auch eine messbare Stoffwechselsteigerung verursachen, während Ronicol, das nur die Hautgefässe erweitert keine solche, sondern eher sogar eine Verminderung bewirkte. Der Zusammenhang von Veränderung der Muskeldurchblutung und des Stoffwechsels wird diskutiert.

Adenosintriphosphorsäure bewirkte weder bei intraarterieller noch bei intravenöser Applikation eine messbare Veränderung des Grundumsatzes. Es wird angenommen, dass diese Verbindung direkt auf die Gefässe und nicht über eine Kontraktion der Muskulatur wirkt.

Am Schlusse meiner Arbeit habe ich den Wunsch, Herrn Professor Dr. Seitz meinen aufrichtigen Dank auszusprechen für die gütige Erlaubnis, die Versuche in der medizinischen Poliklinik durchführen zu dürfen.

Ebenso fühle ich mich Herrn Privatdozent Dr. med. Hess zu grösstem Dank verpflichtet für die Überlassung des Themas, für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und für die wertvollen Hinweise bei der Abfassung der Arbeit. Die lebenswürdige und optimistische Haltung von Herrn Dr. Hess waren mir gleichzeitig Hilfe und Inspiration.

LITERATURVERZEICHNIS

- Barcroft, Gaskell, Sheppard, Whelan:
Journal of Physiology 123:3, 443-450,
(1954).
- Best und Taylor:
The Physiological Basis of Medical
Practice. The Williams and Wilkins
Co., Baltimore (1950).
- Bloom, Russell:
American Journal of Physiology. 183
(3), 356-364 (1955).
- Credner, Krüger, Neugebauer:
Klinische Wochenschrift. 31:29 - 30,
706 - 707, (1953).
- Fromherz, K.:
Schweiz. med. Wochenschrift 521 (1949)
- Gottstein, Hille, Oberdorf:
Pflüger's Archiv für die Gesamte Physio-
logie des Menschen und der Tiere. 261
(1), 78-98, (1955).
- Griffith, Fred R.:
Physiological Reviews, 151-188, (1951)
- Hensel, H. (1), J. Ruef und K. Golenhofen:
Zeitschr. f. Kreislaufforschung, 43, 1756,
(1954).
- Hensel, H. (2):
Zeitschr. f. Kreislaufforschung, 43, 756,
(1954).
- Hess, Hans (1):
Klinische Wochenschrift, 525-528, (1955)
- ders (2):
Habilitationsschrift, München 1956
- ders (3):
Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 154, S. 165-
183 (1956)
- Morales, Manuel F.:
Enzymes: Units of Biological Structure
and Function, 325-336. Academic Press,
Inc., New York, (1956)
- Wiemers, K.:
Arch. für Exper. Pathologie u. Pharmakolo-
gie 347, 213, (1951).

Lebenslauf

Als Sohn des Geschäftsmannes Philip Weiss und seiner Ehefrau Bertha Weiss, geb. Brunner, wurde ich, George Henry Weiss, am 22. VI. 1927 in Philadelphia geboren.

Ich besuchte die Primär- und Sekundärschule in Philadelphia und in Vororten von Philadelphia. Nach eineinhalb Jahren Militärdienstzeit habe ich die Universität Pennsylvania besucht, wo ich in der Allgemeinbildung und in den naturwissenschaftlichen Fächern im Jahre 1950 promovierte. Anschliessend arbeitete ich in einem Forschungslaboratorium.

Mein Medizinstudium begann ich im Herbst 1952. Im Frühling 1955 bestand ich an der Maximilians-Universität das Physikum. Ich famulierte in München und England. Im Frühling 1958 unterzog ich mich dem medizinischen Staatsexamen.



